

Обоснованный выбор наружной терапии различных форм акне

М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест, А.И. Полищук

ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

Представлены современные данные о патогенезе акне, в том числе о значимости *P. acnes* на ранних этапах формирования высыпаний и их провоцирующей роли в развитии процесса воспаления. Показано приоритетное значение в терапии легких и среднетяжелых форм заболевания топических ретиноидов и комбинированных средств, содержащих фиксированные комбинации адапалена с бензоила пероксидом или антибиотиком клиндамицином. Приведены данные литературы по эффективности гелей Клензит (адапален 0,1%) и Клензит-С (адапален 0,1% и клиндамицина фосфат 1,0%) в лечении больных акне и алгоритм выбора препарата в зависимости от клинико-морфологических особенностей кожного процесса, что позволяет оптимизировать лечение пациентов с различными формами акне.

Ключевые слова: **акне, терапия, топические ретиноиды, адапален, клиндамицин.**

Контактная информация: antokoff@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (2): 81—86.

Reasonable selection of a topical therapy for different forms of acne

M.M. Kokhan, Yu.V. Keniksfest, A.I. Polishchuk

State budgetary Institution of Sverdlovsk region "Ural research Institute of Dermatovenereology and immunopathology"
Sherbakova str., 8, Ekaterinburg, 620076, Russia

Modern data of the acne pathogenesis, including the role of *Propionibacterium acnes* in the early stages of the acne formation and their provocative role in the development of the inflammatory process are presented. Priority importance of topical retinoids and combination products containing fixed combinations adapalene with benzoyl peroxide or antibiotic clindamycin in the acne treatment are shown. There are presented the facts of the effectiveness of Clenzit gel (adapalene 0.1%) and Clenzit-C (adapalene 0.1% and clindamycin phosphate 1.0%) and an algorithm for the choice of drug depending on clinical and morphological features of the skin process that allows to optimize the treatment of patients with various forms of acne.

Key words: **acne, therapy, topical retinoids, adapalene, clindamycin.**

Corresponding author: antokoff@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 2: 81—86.

■ Оптимизация терапии больных акне остается актуальной задачей дерматологии и косметологии в связи с широким распространением заболевания, его хроническим рецидивирующим течением, выраженным отрицательным влиянием на качество жизни пациентов, что подчас сопровождается формированием психосоциальной дезадаптации, развитием депрессии, тревоги, дисморфофобических расстройств [1, 2].

Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность акне среди подростков и молодежи в развитых странах достигает 50—95%, при этом более 2/3 пациентов страдают легкими и умеренными по тяжести проявлениями заболевания. В настоящее время современные подходы к терапии акне включают стратификацию по тяжести, учитывают морфологический характер преобладающих высыпаний и их распространенность, содержат данные о доказательной эффективности препаратов и возможных побочных явлениях при проведении терапии [1].

В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологических механизмов развития акне и роли *Propionibacterium acnes* в патогенезе заболевания. Установлено, что *P. acnes* стимулируют гиперпролиферацию клеток устья фолликула, увеличивая содержание аномальных кератинов; способствуют нарушению дифференцировки кератиноцитов и увеличивают их адгезию, играют роль в патологии клеток сальных желез и уже в ретенционной стадии оказывают стимулирующее воздействие на развитие гиперсебореи и акне. Уточнены иммунные механизмы формирования акне. Показано, что под влиянием *P. acnes* происходит активация толл-подобных рецепторов (TLR-2, TLR-4), антимикробных пептидов, матриксных металлопротеаз, стимулируется выработка противовоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL)-1a, -1b, -6, -8, -12, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) иммунокомпетентными клетками кожи, в том числе кератиноцитами. Результатом такой активации является не только ранняя фаза формирования локального воспаления, но и его персистенция, а также деструкция дермального матрикса [3, 4].

Другой актуальной для обсуждения темой является формирование штаммов *P. acnes*, резистентных к антибиотикам, широко применяемым в системной и топической терапии акне: тетрациклин, доксициклин, эритромицин, клиндамицин [5]. Многие исследователи подчеркивают, что антибиотикорезистентность *P. acnes* является причиной неудач в лечении заболевания, а современные клинические рекомендации включают монотерапию антибиотиками как метод терапии различных форм акне. Кроме того, дискутируется вопрос о необходимости реформирования подходов к наружной терапии акне с усилением опций, направленных на ограничение пролиферации и элиминацию *P. acnes* [6—8].

Тактика лечения угрей включает три основных аспекта: ликвидация или значимое уменьшение видимых воспалительных и невоспалительных проявлений акне; терапия, предотвращающая рецидив заболевания, и воздействия на проявления постакне. Кроме того, для обеспечения приверженности больных акне лечению на всех этапах терапии важным представляется учитывать предпочтения пациентов — такие как приемлемая переносимость лечения, удобные лекарственные формы наружных средств (гелевые основы), минимальная кратность использования в течение суток, возможность хранения препаратов при комнатной температуре, а не в холодильнике, нанесения наружного средства пальцами, а не с использованием каких-либо приспособлений [9, 10].

По мнению специалистов, актуальными признаются всего четыре класса наружных средств терапии: антибиотики и бензоилпероксид, обладающие антибактериальной активностью, топические ретиноиды различных генераций и азелаиновая кислота [11].

Особое внимание, вот уже более 20 лет, в качестве эффективного лечения акне привлекают топические ретиноиды (ТР), молекулы которых связываются со специфическими ядерными рецепторами для ретиноевой кислоты (RAR-рецепторы) и оказывают разнообразное действие на клетки. Современный ретиноид третьего поколения адапален имеет ряд новых свойств и преимуществ перед ретиноидами предшествующих поколений вследствие его соединения с одними из наиболее патогенетически значимых при акне RAR- γ рецепторов. Исследования показали, что ТР способствуют нормализации фолликулярной пролиферации, процесса дифференцировки кератиноцитов, сращивания фолликулярных корнеоцитов и препятствуют образованию микрокомедонов, а также невоспалительных и воспалительных акне. ТР обладают противовоспалительным иммунорегуляторным свойством, в том числе подавляют продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-12, интерферона- γ и TNF- α , макрофагальными клетками и кератиноцитами; способствуют снижению активности таких медиаторов воспаления, как простагландины, фактор транскрипции AP-1 и молекул адгезии [8, 12].

Клинически ТР дают антикомедогенный эффект, профилактируют образование новых высыпаний акне, устраняют зрелые комедоны — демонстрируют комедонолитическое действие, снижают выраженность локального воспаления, усиливают пенетрацию других лекарственных препаратов в фолликулы и сальные железы [13].

Клинические исследования эффективности адапалена свидетельствуют о регрессе папуло-пустулезных высыпаний у больных акне на 49—57% от исходного уровня после проведения 12-недельного курса лечения. Метаанализ результатов пяти крупных контроли-

руемых исследований с участием более 900 пациентов показал, что адапален гель 0,1% оказался столь же эффективным, как третиноин гель 0,025%, с достижением клинической ремиссии у большинства пациентов (80—89%), однако адапален отличался лучшей переносимостью, чем третиноин [11, 14].

Наружная терапия акне с использованием антибиотиков насчитывает несколько десятилетий и проводится в основном с целью уменьшения количества *P. acnes*. Из числа подобных препаратов в лечении акне чаще применяют эритромицин, тетрациклин, клиндамицин. Основной механизм действия топических антибиотиков бактериостатический, однако именно для клиндамицина были установлены дополнительные патогенетически значимые опции воздействия: прямое и не прямое противовоспалительное действие, ингибция противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, интерферона- γ , TNF- α), продуцируемых моноцитами, макрофагами и кератиноцитами, снижение уровня свободных жирных кислот в сальных железах, уменьшение хемотаксиса лейкоцитов, усиление фагоцитоза [15]. Однако уже с середины 90-х годов прошлого века стали появляться публикации, свидетельствующие о стремительном нарастании числа штаммов *P. acnes*, резистентных к широко применяемым антибиотикам [7, 16]. Показано, что чаще антибиотикорезистентность наблюдалась у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением акне и определяла недостаточную эффективность или неудачу терапии. Появление резистентных штаммов, как правило, было связано с неправильной схемой терапии, применением слишком низких доз антибиотиков, проведением множественных и длительных курсов лечения, а также с безрецептурной продажей антибиотиков [1, 6]. Начиная с 2009 г. в литературе, посвященной проблеме терапии акне, появились доказательные и настойчивые рекомендации по ограничению монотерапии акне антибиотиками и одновременно были приведены данные о возможной сочетанной наружной терапии с использованием антибиотиков, бензоилпероксида (БПО) и ТР в различных сочетаниях [17, 18]. Позднее широкое распространение получили комбинированные препараты, содержащие ТР (третиноин, ретиноевую кислоту, адапален) или БПО с топическими антибиотиками (эритромицином, клиндамицином и др.), при этом действие комбинированных препаратов было более эффективным, чем монотерапия каждым из них. Показана высокая эффективность таких комбинаций в отношении как воспалительных и невоспалительных акне, так и резистентных бактерий.

Например, комбинированный препарат, включающий БПО (5%) и клиндамицин (1%), продемонстрировал достоверное снижение количества высыпаний, численности *P. acnes* без раздражающего действия, характерного для БПО; подчеркивалось, что нанесение лечебного средства 1 раз в день существенно

повышает приверженность пациентов лечению [19]. Доказательная эффективность была продемонстрирована также в многочисленных клинических исследованиях фиксированной комбинации адапалена (0,1%) и БПО (2,5%), когда терапия данным средством больных с папуло-пустулезными акне приводила к значимому регрессу общего числа воспалительных и невоспалительных элементов на 52—55% от исходного, хорошо переносилась пациентами, способствовала снижению популяции *P. acnes* и количества резистентных к антибиотикам штаммов [20, 21].

К настоящему моменту внимание клиницистов и исследователей вновь обращено на комбинированные препараты с фиксированным составом, включающим ТР и антибиотики. Подчеркивается, что такие препараты комплексно воздействуют на 3 из 4 основных факторов развития акне: снижают кератинизацию себофолликулярной зоны, уменьшают популяцию *P. acnes* и выраженность воспаления, что является результирующей действия ТР и позволяет антибиотику проникать и накапливаться в сальной железе в более высоких концентрациях, активно воздействовать на *P. acnes*, а также в конечном счете может снижать потенциал появления устойчивых к антибиотикам бактерий [8].

Так, в отношении комбинации адапалена и клиндамицина был установлен синергизм их взаимодействия и увеличение почти на 20% пенетрации клиндамицина в сально-волосяной фолликул [22, 23].

В Российской Федерации для наружной терапии акне доступны различные препараты, в том числе содержащие только ТР адапален (дифферин, клензит, адаклин и др.) и имеющие в своем составе ТР адапален и антибиотик клиндамицин (Клензит-С). Данные средства указаны в проектах Стандартов первичной специализированной медико-санитарной помощи при различных формах угрей и в Федеральных клинических рекомендациях по ведению больных акне. При проведении наружной терапии с использованием ТР адапален (0,1%) назначается 1 раз в сутки (на ночь) на чистую сухую кожу пораженной области, избегая попадания в глаза и на губы. Терапевтический эффект развивается после 4—8 нед. лечения, стойкое улучшение — после 3-месячного курса лечения. Адапален является также наиболее изученным и доказательно эффективным средством для поддерживающей терапии акне в течение 6—12 мес., что предотвращает рецидивы заболевания [24].

Адапален в форме геля Клензит производится компанией Гленмарк Фармасьютикалс Лтд. (Индия), регистрационный номер: ЛСР-005106/07-241207, имеет безрецептурный отпуск из аптеки, а стоимость препарата Клензит в 1,5 раза ниже таковой у препарата-бренда.

Одним из комбинированных препаратов, содержащих ТР адапален (0,1%) и антибиотик клиндамицина

фосфат (1,0%), является гель Клензит-С, также производимый компанией Гленмарк Фармасьютикалс Лтд. (Индия), регистрационный номер: ЛСП-005531/07.

Проведенные клинические исследования геля Клензит-С показали его высокую эффективность со снижением числа высыпаний акне на 62,7% от исходного. При этом число воспалительных элементов уменьшалось еще более выражено — на 71,4% после проведения 12-недельного курса лечения [25]. В работе Г. Н. Бурцевой и В. Ю. Сергеева (2012) [26] представлены данные, характеризующие успешное применение гелей Клензит и Клензит-С у больных акне в режиме 12-недельного курса терапии. Показано, что терапия этими препаратами определяет снижение индекса TAL (total acne load — общая угревая нагрузка) с 40 ± 26 до начала лечения до 16 ± 16 после его окончания, т. е. на 60% от исходного. Авторы подчеркивают также хорошую переносимость терапии, удобство использования и восстановление качества жизни после окончания лечения препаратами Клензит-С и Клензит [26].

Данные литературы и собственный клинический опыт позволили разработать алгоритм терапии больных с легкой и средней степенью тяжести акне с использованием препаратов Клензит и Клензит-С (рисунок). При преобладающем наличии комедональных высыпаний рациональным представляется назначение геля Клензит в виде наружной монотерапии в течение 8—12 нед. В случае формирования воспалительных акне, папулезных и мелких множественных пустулезных элементов назначается гель Клензит-С, применение которого в сроки 1—2 нед. способствует быстрому регрессу пустул; в таком случае возможно дальнейшее использование геля Клензит в обычном режиме. Если у пациента сохраняются пустулезные и воспалительные папулезные элементы сыпи, терапию следует продолжать препаратом Клензит-С. При достижении выраженного клинического эффекта, отсутствии свежих высыпаний рекомендуется поддерживающая терапия гелем Клензит в течение 6—12 мес.

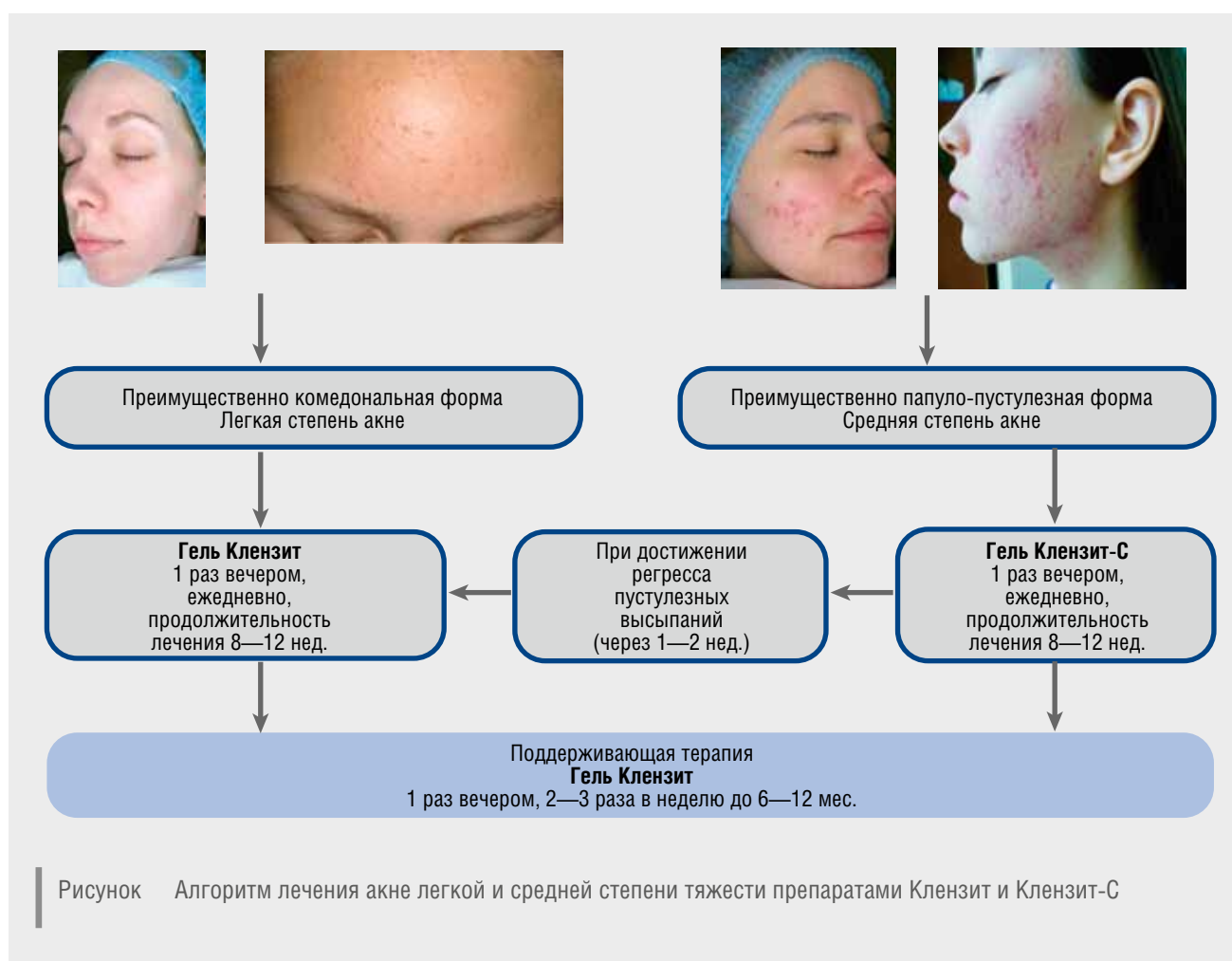


Рисунок Алгоритм лечения акне легкой и средней степени тяжести препаратами Клензит и Клензит-С

Заключение

Изложенные данные представляют современный взгляд на патогенез акне, в соответствии с которым уточнен механизм гиперпролиферации кератиноцитов пилосебацеального комплекса, а также участия микробного фактора *P. acnes* на самых ранних этапах формирования высыпаний и их провоцирующей роли в развитии процесса воспаления, что определяет необходимость проведения в том числе противомикробной наружной терапии. Установленная высокая резистентность штаммов *P. acnes* к антимикробным препаратам ограничивает использование наружных антибиотиков в режиме монотерапии. Доказательные результаты эффективного лечения акне продемонстрированы топическими ретиноидами, приоритетным среди которых является адапален. Появление комбинированных средств для наружной терапии акне, содержащих фиксированные комбинации ада-

палена с антибактериальным БПО или антибиотиком клиндамицином, позволило осуществлять топическое воздействие на все ведущие патогенетические аспекты акне, достигать выраженного клинического эффекта при минимизации нежелательных явлений, обеспечивать высокую комплаентность лечения, что определяет ведущее место таких препаратов в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по лечению легких и среднетяжелых форм заболевания.

Гели Клензит (адапален 0,1%) и Клензит-С (адапален 0,1% и клиндамицина фосфат 1,0%) зарекомендовали себя как эффективные и безопасные препараты в терапии акне, а использование представленного алгоритма выбора препарата, основанного на клинико-морфологических особенностях процесса, позволит оптимизировать лечение пациентов с различными формами акне. ■

Литература

- Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. JEADV 2012; 26 (Suppl. 1): 1—29.
- Kungurov N.V., Zilberberg N.V., Tolstaya A.I., Kohan M.M. Patogeneticheskaya i klinicheskaya osnova rezul'tativnosti kombinirovannoy terapii bolnykh akne i postakne. Lechaschiy vrach 2013; 10: 24—28. [Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Толстая А.И., Кохан М.М. Патогенетическая и клиническая основа результативности комбинированной терапии больных акне и постакне. Лечащий врач 2013; (10): 24—28.]
- Beylot C., Auffret N., Poli F., Claudel J.-P., Leccia M.-T., Del Giudice P., Dreno B. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. JEADV 2014; 28: 271—278.
- Araviyskaya E.R., Sokolovskiy E.V. Sistemnaya antibiotikoterapiya akne: nekotorye diskussionnye voprosy. Vestn dermatol venerol 2013; 6: 117—121. [Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Системная антибиотикотерапия акне: некоторые дискуссионные вопросы. Вестн дерматол венерол 2013; (6): 117—121.]
- Nord C.E., Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. Anaerobe 2006; 12: 207—210.
- Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V. et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. J Am Acad. Dermatol 2009; 60 (Suppl 5): 1—50.
- Thiboutot D., Dreno B., Gollnick H. et al. A call to limit antibiotic use in acne. J.Drugs Dermatol 2013; 12: 1331—1332.
- Gollnick H. P. M. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. JEADV 2015; 29 (Suppl. 5): 1—7.
- Dreno B., Thiboutot D., Gollnick H. et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. Int J Dermatol 2010; 49: 448—456.
- Krakowski A.C., Stendardo S., Eichenfield L.F. Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy. Pediatr Dermatol 2008; 25 (Suppl. 1): 1—14.
- Leccia M.T., Auffret N., Poli F., Claudel J.-P., Corvec S., Dreno B. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. JEADV 2015; 29 (8): 1485—1492.
- Thielitz A., Gollnick H. Topical Retinoids in Acne Vulgaris. Update on Efficacy and Safety. Am J Clin Dermatol 2008; 9 (6): 369—381.
- Schmidt N., Gans E.H. Tretinoin: A review of its anti-inflammatory properties in the treatment of acne. J Clin Aesthet Dermatol 2011; 4: 22—29.
- Gold L.S. The MORE trial: effectiveness of adapalene gel 0.1% in real-world dermatology practices. Cutis 2006; 78 (1Suppl): 12—18.
- Del Rosso J.Q., Schmidt N.F. A review of the anti-inflammatory properties of clindamycin in the treatment of acne vulgaris. Cutis 2010; 85: 15—24.
- Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. Drugs 2004; 64 (21): 2389—2397.
- Wolf J.E., Kaplan D., Kraus S.I. et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindomycine: a multi-center randomized, investigator-blinded study. JAAD 2003; 49 (suppl.): 211—217.
- Thiboutot D., Shalita A., Yamauchi P.S. et al. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. Skinmed 2005; 4: 138—146; E.P.
- Araviyskaya E.R., Sokolovskiy E.V. Kombinirovannyye preparaty v nuzhnom lechenii akne: sovremennyye dannyye. Vestn dermatol venerol 2012; 3: 111—114. [Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Комбинированные препараты в наружном лечении акне: современные данные. Вестн дерматол венерол 2012; (3): 111—114.]
- Thiboutot D.M., Weiss J., Bucko A. et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 791—799.
- Leyden J., Preston N., Osborn C., Gottschalk R.W. In-vivo effectiveness of adapalene 0.1%/ benzoyl peroxide 2.5% gel on antibiotic-sensitive and resistant *Propionibacterium acnes*. Clin Aesthet Dermatol 2011; 4 (5): 22—26.
- Wolf J.E., Kaplan D., Kraus S.J., Rist T., Swinyer L.J., Baker M.D., Liu Y.S., Czernielewski J. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. J Am Acad Dermatol 2003; 49 (3 Suppl): 211—217.
- Jain G.K., Ahmed F.J. Adapalene pretreatment increases follicular penetration of clindamycin: in vitro and in vivo studies. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007; 73 (5): 326—329.

24. Thiboutot D.M., Shalita A.R., Yamauchi P.S., Dawson C., Kerrouche N., Arsonnaud S. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol* 2006; 142: 597—602.
25. Prasad S., Mukhopadhyay A., Kubavat A., Kelkar A., Modi A., Swarnkar B., Bajaj B., Vedamurthy M., Sheikh S., Mittal R. Efficacy and safety of a nano-emulsion gel formulation of adapalene 0.1% and clindamycin 1% combination in acne vulgaris: a randomized, open label, active-controlled, multicentric, phase IV clinical trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78 (4): 459—467.
26. Burtseva G.N., Sergeev V.Yu. Klinicheskaya i videodermatoskopicheskaya otsenka effektivnosti terapii ugrevoy syipi. *Klin dermatol venerol* 2012; (2): 87—97. [Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю. Клиническая и видеодерматоскопическая оценка эффективности терапии угревой сыпи. *Клин дерматол венерол* 2012; 2: 87—97.]

об авторах:

М.М. Кохан — д.м.н., профессор, зав. научным клиническим отделом дерматологии ГБУ СО «УрНИИДВИИ», Екатеринбург

Ю.В. Кениксфест — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ГБУ СО «УрНИИДВИИ», Екатеринбург

А.И. Полищук — младший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ГБУ СО «УрНИИДВИИ», Екатеринбург

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье